Ueber Europhenin.

Ein neues Antipyreticum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Arno Schäfer,
cand. med. aus Leipzig.

München 1898.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen, München.

Ueber Europhenin.

Ein neues Antipyreticum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Arno Schäfer,
cand. med. aus Leipzig.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

München 1898.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.

Referent: **Herr Prof. Dr. Tappeiner.**

Schon von Alters her hat man das Fieber als ein fast untrügliches Kennzeichen irgend einer Störung im Organismus erkannt und gewürdigt. Unendlich mannigfaltig und verschieden sind die Theorien, die im Laufe der Zeit für das Zustandekommen dieser Temperatursteigerung aufgestellt sind (vergl. Raabe: Fiebertheorien), aber bis zum heutigen Tage hat man noch keine endgültige Erklärung dafür finden können. Wie bei vielen wissenschaftlichen Meinungsverschiedenheiten, so hat auch der nach dem oben Gesagten unausbleibliche Streit um die Behandlung des Fiebernden, der Kampf für und gegen die Antipyrese, zuletzt beide Parteien dem goldenen Mittelwege zugeführt: Man hält heute das Fieber nicht immer für eine direkte Gefahr, die auf jede Weise zu bekämpfen wäre, ja bei manchen Krankheiten wie Typhus abdominalis, Masern, Malaria u. a. ist die Fieberkurve dem Arzte diagnostisch und für den Verlauf der Krankheit sehr wichtig. Andererseits ist aber durch Experimente und praktische Erfahrung erkannt und bewiesen, dass durch die abnorm hohe Körpertemperatur im Fieber wesentliche Veränderungen im Blut und Gewebe verursacht werden, vor allem aber bei andauerndem Fieber ein abnorm hoher Verbrauch an Körpermaterial stattfindet und dadurch Schwächungen und Funktionsstörungen lebenswichtiger Organe hervorgerufen werden können.

Daraus ergibt sich, dass man zumeist, wenn es die Verhältnisse gestatten, durch kühle Bäder, Wicklungen und dergleichen das Fieber zu mildern sucht, und nur wenn diese Behandlung nicht ausreicht, wenn wegen zunehmender Schwäche der Patient wenigstens auf einige Stunden vom Fieber befreit werden muss, wird und muss man zu den Antipyreticis greifen.

So gross nun aber auch die Zahl dieser Medikamente bereits geworden ist, so ist doch wohl keines von ihnen ganz frei von störenden Nebenwirkungen wie Erbrechen, profusen Schweissen u. s. w., und so ist es erklärlich, dass die chemische Industrie noch immer eifrigst bemüht ist, neue, bessere Antipyretica in den Handel zu bringen. Als ein solches wurde auch das Furophenin, das Kondensationsprodukt aus p.-Phenetidin und Furforol, dargestellt in der chemischen Fabrik Pfersee-Augsburg, dem Pharmalogischen Institut zu München zur Prüfung übersandt, eine Aufgabe, die mir von Herrn Prof. Tappeiner gütigst überlassen wurde.

Das Furophenin ist ein grünlichgelbes Pulver von schwachem Geruch und bitterem Geschmack. Es ist laut Patentschrift unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aether, Alkohol, Benzol. Beim Kochen mit Wasser und verdünnten Alkalien wird es nicht zersetzt, dagegen wird es durch verdünnte Säure, in der Kälte langsam, beim Kochen leicht in Furfurol und das betreffende Salz des p.-Phenetidins gespalten.

Auf seine toxische Wirkung war die Substanz bereits von Herrn Prof. Tappeiner selbst untersucht worden:

Bei einem Hunde von 8 kg Körpergewicht zeigten

sich nach einer Dosis von 4,0 gr Furophenin per os gegeben ausser Appetitlosigkeit keine anderen nachteiligen Folgen.

Tötlich wirkten nach meinen Versuchen mit Kaninchen erst Dosen von 5—6 gr Furophenin bei einem Körpergewichte von 1860—1920 gr: nach etwa 22 Stunden verendeten die Tiere in komatösem Zustande unter Respirationslähmung, während die Herzthätigkeit nicht versagte.

Die weiteren mit normalen Tieren angestellten Versuche hatten folgende Ergebnisse:

Bei Kaninchen bewirkte 1,0 gr Furophenin per os gegeben, innerhalb $1^1/_2$ Stunden eine Temperaturerniedrigung von höchstens 0,5° der Körperwärme, 2,0 gr Furophenin innerhalb 3 Stunden eine Erniedrigung bis zu 1,0° C.; die Atmung war in allen Fällen nur wenig beschleunigt.

Anders folgender Versuch:

Ein Pudel mit einem Körpergewicht von 13500 gr erhielt 2,0 gr Furophenin per os, worauf ein deutlicher Abfall der Temperatur eintrat. Nach einer zweiten Gabe von 1,0 gr Furophenin 3 Stunden später fiel die Temperatur im ganzen um 1,7° C. Das Tier zeigte andauernd starke Depression, erbrach zwei Mal und frass mehrere Tage nichts, obwohl die Temperatur wieder normal war. Doch ist dem Erbrechen keine allzugrosse Bedeutung zuzuschreiben, da dies bei Hunden überhaupt sehr leicht und oft geschieht, wozu im vorliegenden Falle noch die zweimalige Reizung durch die Injektion mittelst Magensonde kam.

Zum Zwecke der subkutanen Applikation musste die Substanz in Aether gelöst werden. Während nun

mehrmals nach subkutaner Injektion reinen Aethers beschleunigte Atmung und eine 10—20 Minuten andauernde Betäubung des Tieres, aber keine Temperaturerniedrigung zu beobachten war, sah man nach der Injektion von 1,0 gr Furophenin, gelöst in circa 10 ccm Aether, innerhalb $1^1/_2$ Stunden einen Temperaturabfall von 1,4—1,7° C. An der Applikationstelle aber verursachte der Aether fast immer Nekrose der Haut, weshalb von weiteren Versuchen dieser Art abgesehen wurde.

Um nun die antipyretische Wirkung des Furophenin zu prüfen d. h. festzustellen, welchen Einfluss es auf abnorm hohe Temperaturen habe, mussten solche künstlich erzeugt werden, und nach der Art, in der dies geschehen ist, habe ich im folgenden unterschieden ein nervöses, chemisches und infektiöses Fieber.

In weitaus den meisten Fällen benutzte ich Kaninchen, obwohl diese nach Ansicht verschiedener Autoren zu solchen Versuchen ungeeignet sein sollen, da sie auch im normalen Zustande ihre Körpertemperatur leicht ändern. Doch geben Aronsohn und Sachs sowie Gottlieb nach zahlreichen Beobachtungen übereinstimmend 38,3° bis 39,9° für die Grenzen der normalen Temperaturschwankungen an, und ich glaube nicht, dass man die sich aus den folgenden Protokollen ergebenden Temperaturunterschiede auf Kosten jener physiologischen Schwankungen beim Kaninchen setzen kann, ausserdem ergeben auch die Versuche mit Hunden Resultate, die mit jenen an Kaninchen wohl übereinstimmen. Die Messungen wurden mit einem stumpfwinkelig gebogenen Thermo-

meter immer in der Tiefe von 12 cm im Rectum ausgeführt.

I. Wirkung des Europhenin bei nervösem Fieber.

„Ein hohes Fieber mit allen wesentlichen Symptomen auf rein nervösem Wege, ohne Mitwirkung eines fermentartigen Stoffes oder parasitärer Organismen zu erzeugen" gelang Aronsohn und Sachs durch Verletzung resp. Reizung des Corpus striatum an der medialen Seite. Dass die Temperatursteigerung durch Reizung und nicht, wie man wohl annehmen könnte, durch Zerstörung jener Gehirnregionen zustande käme, bewiesen sie durch ihre Versuche mit elektrischen Reizungen. Seitdem ist diese Methode, künstliches Fieber zu erzeugen, schon mehrfach angewendet und zur Prüfung antipyretischer Medikamente empfohlen worden (Gottlieb), besonders weil man nach diesem Eingriff im Gegensatz zum chemischen und infektiösen Fieber fast mit Sicherheit auf eine Temperatursteigerung von längerer Dauer rechnen kann.

Zur Operation wurden bei meinen Versuchen dieser Art die Tiere stets aufgebunden, daher gleich nach Beendigung derselben starker Temperaturabfall. Durch einen Hautschnitt längs der sutura sagittalis wurde das Schädeldach, mittels Trepan von 7 mm Durchmesser eine Stelle des Gehirns freigelegt.

Bei Versuch II wurde im vorderen Winkel zwischen sutura sagittalis und coronalis trepaniert, bei I und III auf der sutura coronalis, und bei IV und V im hinteren rechten Winkel beider Nähte, da sich weder bei Aronsohn und Sachs, noch bei Gottlieb eine genaue unzweideutige Angabe darüber findet. Während die Tiere

bei den ersten drei Versuchen neben der Temperaturerhöhung sehr starke Depression zeigten und nichts mehr frassen, erholten sich die anderen Tiere weit schneller von der Operation, frassen kurze Zeit nach derselben und waren nach Ablauf der Temperatursteigerung ganz normal.

Nach der Trepanation wurde mit einem Glasstabe von 4 mm (bei Versuch I und II 6 mm) Durchmesser in die Hirnmasse bis zur basis cranii eingegangen (Aronsohn und Sachs Pflügers Arch. XXXVII). Nachdem die zumeist kleine Blutung gestillt war, wurde die Wunde antiseptisch vernäht, und das Tier in den Drahtkäfig gebracht. Die Zimmertemperatur betrug durchschnittlich 12—16° R. Das Furophenin wurde mit mucilago Gummi arabici mittelst Magensonde injiciert, wozu die Tiere wiederum aufgebunden, dabei aber leicht mit Watte überdeckt wurden, um sie vor Wärmeverlust durch äussere Ursachen zu schützen. Furophenin wurde noch während des Anstieges, bei Versuch 4 auf der Höhe der Temperatur gegeben und zwar in Dosen von 2,0 gr, 1,0 gr und 0,5 gr.

Versuch I:

Kaninchen 2300 gr.

18. XI.	Abend	7 h	39,4	Trepenation auf der sut. coron. Glasstab 4 mm.
19.	früh	8.45	40,9	Depression.
		9 h		Inj. von **2,0** gr Furoph. p. os.
		10.15	39,97	
		11.15	39,7	
		12 h	39.4	Atmung beschleunigt.
		12.45	39,5	

		2.30	39,8	Frisst nicht.
		3.45	40,2	
		5 h	40,5	
20.	früh	9 h	40,6.	

Im Laufe des Tages geht die Temperatur zur normalen Höhe von 39,5 zurück.

Versuch II:

Kaninchen 2000 gr.

15. XI.		2.30	39,8	Trepanation im vorder. Winkel von sut. sagittalis u. coronalis. Glasstab 6 mm. Manegebewegung angedeutet. Zittern.
		5 h	40,4	
16.	früh	8.15	40,9	Depression.
		9.30	40,9	
		10 h		Inj. von **2,0** gr Furoph. p. os.
		10.45	39,3	
		11.45	38,9	
		12.10	38,6	Temperaturabfall um 2,3°.
		2.15	38,8	
		3 h	38,8	
		3.30	38,8	
		4.15	38,9	
		5 h	39,3	
		7 h	39,8	

Hat seit der Trepanation nicht gefressen. Stirbt am folgenden Tage unter Krämpfen. Im Gehirn ist der Stichkanal deutlich sichtbar.

Versuch III.

Kaninchen 1830 gr.

17. XI.	früh	8 h	39,5	

	8.30		Trepanation auf der sut. coronalis. Glasstab 6 mm.
	9 h	39	
	11 h	40 3	Ohren kalt. Dyspnoïsches Atmen.
	12.45	40,9	Zittern. Frisst nicht.
	1 h		Inj. von 1,0 gr Furoph. p. os.
	3 h	39,2	
	4.15	38,3	Haut heiss.
	5 h	37,7	
	6.45	37,4	Temperaturabfall um 3,5°.
	10 h	38,1	
18. früh	10 h	39,75	
	12 h	40,1	
	3.30	40,5	Kot weich.

Die Temperatur bleibt am nächsten Tag noch über normal, geht dann auf 39,5 zurück. Frisst nicht mehr und geht nach 8 Tagen an Inanation zu Grunde. Starkes Blutgerinsel an der Basis cranii um den Stichkanal.

Versuch IV.

Kaninchen 1850 gr.

30. XI. früh	8.30	39,8	
	9 h		Trepanation im hinter. Winkel. Glasstab 4 mm. Nach dem Losbinden matt, erholt sich aber sehr schnell. Frisst.
	10 h	38,8	
	10.45	40,4	Ganz munter. Frisst.
	11.45	41,5	
	12.45	41,6	

		2.43	41,4	
		5.30	41,4	
1. XII.	früh	9.45	41,4	
		10 h		Inj. von **1,0** gr Furoph. p. os.
		10.35	40,2	
		12.10	40,1	
		12.35	39,9	
		2.45	39,5	Frisst.
		3.30	39,4	Temperaturabfall um 2°.
		4 h	39,5	
		4.50	39,7	
		5.30	40	
		6.45	40,2	
		9.40	41,1	
		11.40	41,2	
2. XII.	früh	8 h	41,2	

3. XII. Wieder normale Temperatur. Kaninchen völlig normal.

Versuch V.

Kaninchen 2000 gr.

3. II.	früh	9 h	39,8	
				Inj. von **2,0** gr. Furoph. p. os., dann Trepanation im hinteren Winkel.
		10 h	37,5	Matt, etwas Rollbewegung.
		11 h	38,4	Fast erholt. Hokstellung.
		12.30	39,4	
		2.30	39,5	
		5.30	39,5	
4. II.	früh	10 h	39,9	Ganz munter. Frisst.
		11.15	39,9	

	3.30	40,4	
	5 h	40,4	
5. II.	früh 10 h	40,1	

Versuch VI.

Kaninchen von Versuch V. 1900 gr.

7. II.	früh 10 h	40,0	Wunde wird geöffnet und mit demselben Glasstab nochmals eingegangen bis zur Basis cranii.
	10.45	38,6	Frisst.
	12.30	39,4	
	2.15	40,3	
	2.50	40,5	
	3.20	40,6	
	4 h	40,7	Inj. von **0,5** gr Furoph. p. os.
	4.30	39,9	Temperaturerniedrigung um 0,8°.
	5.30	39,9	
	6 h	40,2	
	6.25	40,4	
8. II.	früh 8.30	40,1	
	9.30		Einstich ins Gehirn nochmals wiederholt.
	11.30	39,6	
	3.30	40,5	
	4.15	40,5	Inj. von **0,5** gr. Furoph. p. os.
	4.45	39,5	Temperaturerniedrigung um 1,0°.
	5.40	39,5	
	6 h	39,7	
	7.30	39,8	
9. II. Nachm.	2.30	40,1	Frisst.
	4 h	40	

Sind auch in diesen beiden letzten Versuchen die durch den 2 Mal wiederholten Wärmestich verursachten

Temperatursteigerungen nicht sehr gross und von kürzerer Dauer, so ist doch wohl die Wirkung des Furophenin auch in Dosen von 0,5 gr unverkennbar.

Fasst man noch einmal die Resultate dieser Versuche zusammen, so ergibt sich folgendes:

Bei der durch Reizung der Wärmecentra im Gehirn hervorgerufenen Temperaturerhöhung bewirken
Doses von 0,5 gr Furophin innerhalb 1—2 Stunden Temp.-Abf. von 0,8—1°.
Doses von 1,0 gr Furophin innerhalb 5—6 Stunden Temp.-Abf. von 2—3°.
Doses von 2,0 gr Furophin innerhalb $2^1/_2$ Stunden Temp.-Abf. von 2°.

II. Wirkung des Furophenins bei chemischem Fieber.

Zur Erzeugung des chemischen Fiebers benutzte ich das β-Tetrahydronaphtylamin, dessen Wirkung auf verschiedene Tierarten von Stern (Virch. Arch. B. 115) eingehend behandelt ist. Derselbe fand bei Hunden und Kaninchen fast übereinstimmend nach subkutaner Injektion einer „mittleren Dosis“ (0,075 gr auf circa 1500 gr Körpergewicht) dieser Substanz eine sehr schnell eintretende Erhöhung der Körperwärme um 2—3°, noch stärkere Erhöhung nur bei gleichzeitig beträchtlich gesteigerter Aussentemperatur. Ausserdem führt er noch eine Reihe von Nebenerscheinungen an: Die Pupillen sind schon wenige Minuten nach der Injektion sehr stark erweitert, Ohren sind beständig kalt und zumeist gespitzt, das Tier verrät grosse Unruhe, schnuppert beständig umher und sucht bei jeder Annäherung ängstlich zu entfliehen. Allmählich tritt

Dyspnoe ein, die Bewegungen werden unsicher und das Tier schlägt häufig mit den hinteren Extremitäten gleichzeitig stark auf.

Bei den mit dieser Substanz angestellten Versuchen an Kaninchen habe ich alle oben angeführten charakteristischen Erscheinungen beobachten können, bin aber zu der Ueberzeugung gekommen, dass es fast unmöglich ist, eine bestimmte dem Körpergewicht ungefähr entsprechende Dosis (bei Stern 0,05 pro 1000 gr) als die wirksamste anzugeben, denn bei den 13 mit Tetrahydronaphtylamin angestellten Versuchen war an 5 Tieren nach Dosen von 0,06—0,075 pro 1 kg ausser Pupillenerweiterung, Gefässkontraktion an den Ohren und etwas Unruhe nichts zu beobachten, 6 Tiere zeigten nach Dosen von 0,07—0,08 pro kg deutlich Temperaturerhöhungen um 1,5—2,6°, verendeten aber alle nach kürzerer oder längerer Zeit. Bei einem Tiere rief schon eine Dosis von 0,065 pro kg deutliche Vergiftungserscheinungen hervor, 45 Minuten nach der Injektion trat der Tod unter Streckkrämpfen ein „ohne Temperaturerhöhung", ein Fall, den Stern nur nach „grossen Dosen" (0,2 und darüber) beobachtet hat. Am besten aber erkennt man, wie unberechenbar das Tetrahydr. in seinen Wirkungen ist, an 2 Versuchen mit demselben Tier: Kaninchen von 1925 gr erhält 0,12 gr. Tetrahyd. und zeigt deutliche Temperatursteigerung (vgl. Versuch X), 13 Tage später, nachdem es immer beobachtet und normal befunden wurde, auch betreffs Temperatur, erhält es (Gewicht 1780 gr) erst 0,11, 1½ Stunde später noch 0,02 gr Tetrahyd. injiziert, also 0,073 gegen 0,062 pro kg bei dem ersten Versuch, und zeigt keine

Temperaturerhöhung, hat aber 280 Gramm an Gewicht abgenommen, obgleich es immer reichlich gefressen hat.

Dass trotz dieser angeführten Mängel das Tetrahydronaphtylamin zur Prüfung eines Antipyreticums wohl angewendet werden darf, ersieht man aus den 2 ersten jetzt angeführten Kontrollversuchen:

Wenn die dem Tier applizierte Dosis von Tetrah. überhaupt einen Einfluss auf die Körpertemperatur desselben hat, dann ist dieselbe auch ziemlich beträchtlich.

Man darf deshalb nicht, wie man leicht versucht wäre, das zu prüfende Antipyreticum gleich nach der Injektion des Tetrahydr. geben, sondern muss stets eine gewisse kontinuierliche Steigerung der Temperatur abwarten, wie in den angeführten Versuchen geschehen ist.

Versuch VII. (Kontrollversuch).

Kaninchen Gewicht 1590 gr.

3.40	39,5	
3.45		Injektion von 0,12 gr Tetrahydr.
4 h	40,18	Pupillen erweitert, Ohren kalt.
4.10	40,45	Aufschlagen mit den hinteren Extr.
4.25	40,8	Atmung beschleunigt, Nachschleppen der hinteren Extr.
4.45	41,2	
5 h	41,43	
5.20	41,5	Bei der Messung krampfart. Zuckungen.
5.40	41,6	Atmung und Herzthätigkeit sehr beschleunigt.
6 h	41,37	

6.30 41,5
6.45 41,45
7.40 40,4 Diarrhoe.
9.40 39,8
12 h 39,0

Am anderen Morgen Temperatur normal. Hat 100 gr an Gewicht abgenommen. Verendet 13 Tage nach dem Versuch. Bei der Sektion findet sich Eiter dick und käsig an der Applikationsstelle.

Versuch VIII (Kontrollversuch).

Kaninchen 2200 gr.

früh 9.30 39,5 Ohren heiss
10.20 Injektion v. 0,15 Tetrahydr.
10.25 39,4
10.35 Pupillen erweitert. Ohren kalt. Aengstliches Schnuppern. Aufschlagen mit den hinteren Extremitäten.
10.40 40,2 Schleppen der hint. Extr. Stöhnen.
10.50 40,5 Zittern. Atmung etwas beschleunigt.
11.05 40,8
11.20 41,4 Haut fühlt sich kühl an.
11.40 41,7
11.55 41,9
12.05 42,1 Krampfartiges Zucken b. d. Messungen.
12.50 42,1
2,30 42 Speichelfluss bei der Messung. Streckt sich aus, bei Annäherung wieder Hockstellung.
3 h 42 Harn dunkelbraun, sehr concentr.
3.30 41,8
4 h 41,6 Bewegungen fast normal.

4.05 Injektion von 0,02 Tetrahydr.
4.15 41,5 Krampfzuckungen. Speichelfluss.
4.35 41,7 Athmung sehr beschleunigt.
5 h 41,5 Liegt ausgestreckt.
5.25 41,3 Bewegungen normal.
5.45 41
6.20 41
6.40 40 7
Nachts 11.50 40,5.

Am anderen Morgen tot gefunden. Sektionsbefund: Lunge sehr blutreich. Luftgehalt gering, kleine Hämorrhagien.

Bei den folgenden Versuchen wurde Furophenin noch während des Anstieges per os gegeben:

Versuch IX.

Kaninchen 1670 gr., war 14 Tage früher zum Wärmestich benutzt, völlig normal. (vergl. Versuch IV).

10.50 39,9
11.30 Injekt. v. 0,12 Tetrahydr.
11.50 40,2 Pupillen erweitert, Ohren kalt.
12.20 41,1 Alle typischen Erscheinungen.
12.30 41,4
12.40 Injekt. v. **2,0** gr. Furophenin p. os.
1.10 39,8
1.30 39,8
2.10 40,7
2.30 41
2.45 Tod unter Krämpfen.

Sektion: Lunge chocoladebraun verfärbt, ebenso Blut, kein Methämoglobin. Magenschleimhaut durch Furophenin violettrot gefärbt.

Versuch X.

Kaninchen 1925 gr.

10.30	39,6	
10.45		Injekt. v. 0,12 Tetrahydr.
11 h	39,65	
11.10	39,95	Klappen mit d. Extr. Stöhnen.
11.25	40,1	
11.50	40,5	
12	40,7	Starke Krämpfe. Parese der hinteren Extr. Grosse Schwäche.
12.10	40,8	
12.30		Injekt. v. 1,0 gr. Furophenin p. os.
12.45	40,3	
1.35	40,1	Ganz gut erholt.
2.05	39,9	
2.45	39,7	
3 h	39,6	
3.20	39,3	
3.45	39,3	
4 h	39,1	Pupillen noch erweitert, Ohren kalt.
4.30	39,0	Bewegungen normal. Frisst.
5 h	39,1	
6 h A	39,2	
12 h M	39,6	Frisst. Pupillen u. Bewegungen normal.

Gewicht 1900 gr.

Der Anstieg zur Fiebertemperatur konnte leider nicht beobachtet werden, da er in die Nacht fiel. Das Tier blieb völlig normal nach Ablauf des Versuches, frass sehr viel. Wie schon oben erwähnt, wurde es zu einem gleichen Versuche nochmals benutzt, zeigte aber trotz der grösseren Dosis keine Temperatursteigerung.

Die Wirkung des Furophenin ist unverkennbar:

1,0 gr F. verursacht innerhalb 4 Stunden einen langsamen, aber stetigen Temperaturabfall um 1,8 °.

2,0 gr F. bewirken innerhalb 1 Stunde einen Temperaturabfall um 1,6 °.

Ob das Furophenin im stande ist, die tötliche Wirkung des Tetrahydronaphtylamins aufzuheben, wage ich nicht zu entscheiden, denn ausser im Versuch IX. verendeten noch einige Tiere, obwohl sie Furophenin erhalten hatten, noch während des Temperaturabfalls, andererseits waren bei Versuch X. vor der Injektion des Furophenin starke Krämpfe, Parese der hinteren Extremitäten zu beobachten, die nach der Injektion schwanden. das Tier erholte sich bald.

III. Wirkung des Furophenin bei Infektionsfieber.

Zur Erzeugung eines solchen Fiebers benutzte ich nach Krehl (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. B. 35) Bakterium coli und zwar beim Hund. Temperaturmessungen wurden hier mit einem geraden Maximalthermometer in einer Tiefe von 6—7 cm im Rectum vorgenommen:

Versuch XI.

Hund sehr abgemagert.

19. I.	11 h	39,1
	11.30	ca. 7 ccm einer Builloncultur von Bakterium coli werden subcutan injiziert.
	12 h	39,1

2.30 41,1 Tier fühlt sich heiss an. Liegt zusammengekauert da.
Grosse Schwäche. Zittern.
3 h 41,4 Injektion v. **2,0** gr Furoph. p. os.
3.30 40,8 Hund steht, Zittern geschwunden.
3.50 39,9
4.15 39,1 Haut nicht mehr heiss.
4.45 38,4
5 h 38,1 Erbrochenes rot gefärbt.
6 h 37,5
6.30 37 Bricht wenig Schleim.
8 h 37,3 Inspiration krampfartig. Zittern.
Frisst wenig.
10 h 38,3
20. I. f. 10 h 39,5 Kot trocken.
12 h 39,5 Frisst nicht.
22. I. Tod.

Bei der Sektion fand sich an der Applikationsstelle dicker, käsiger Eiter und braunrote Flüssigkeit im subkutanen Gewebe. Magen- und Darmschleimhaut waren entzündet.

Auch hier hat also das Furophenin eine beträchtliche Temperaturerniedrigung 4,4° innerhalb $3^1/_2$ Stunden bewirkt; nach diesen Resultaten konnte man der Substanz eine antipyretische Wirkung nicht absprechen.

Wie kann man sich nun diese Wirkung erklären?

Savadowsky (Zur Frage über die Lokalisation der wärmeregulierenden Centren und über die Wirkung des Antipyrin) durchschnitt, um diese Frage für das Antipyrin zu lösen, bei Hunden das Gehirn in querer Richtung am hinteren Rande der corpora

striata, und sah einen Temperaturabfall eintreten, den er weder durch Injektion putrider Stoffe hemmen, noch durch Antipyringaben beschleunigen konnte. Verlegte er dagegen den Schnitt vor die corpora striata, so trat kein Temperaturabfall ein, Injektionen putrider Stoffe riefen einen Anstieg, Antipyrin einen Abfall der Körperwärme hervor (Gottlieb).

Aus diesen Versuchen ergibt sich zweierlei:

1. dass das Antipyrin die Körpertemperatur herabsetzt infolge seiner erregenden oder lähmenden Wirkung auf Gehirnregionen, die zwischen den beiden von Sawadowsky ausgeführten Schnitten gelegen sind,
2. dass das durch Injektion putrider Stoffe erzeugte Fieber zu stande kommt durch Lähmung oder Reizung derselben Regionen.

Da Albert und Stricker, und übereinstimmend mit diesen Manassein bei narkotisierten Tieren kein Fieber durch Injektion putrider Stoffe hervorrufen konnten, so muss man annehmen, dass das infektiöse Fieber durch Reizung jener Gehirnpartieen hervorgebracht wird, ebenso wie bei dem unter I behandelten nervösen Fieber durch Wärmestich.

Durch thermoelektrische Messungen der Hauttemperatur an Tieren nach dem Wärmestich, kamen Aronsohn und Sachs zu dem Schluss, „dass vermehrte Wärmeproduktion den hervorragendsten Anteil an der beobachteten Wärmesteigerung besitze, ohne dass jedoch der die Wärmeabgabe regulierende Apparat mit Sicherheit auszuschliessen wäre.“

Gottlieb dagegen (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXVIII.) stellt auf Grund seiner calorimetrischen Mess-

ungen die verminderte Wärmeabgabe in den Vordergrund, gibt aber zu, dass im weiteren Verlaufe auch die Wärmeproduktion gesteigert sei.

Durch die Berichte, welche Aronsohn und Sachs sowie Gottlieb über das Verhalten der Tiere nach dem Wärmestich geben, sowie durch meine eigenen Beobachtungen bin ich zu der Ansicht gekommen, dass hier von einer ausgesprochenen Wärmestauung, wie sie bei dem durch Tetrahydronaphtylamin erzeugten Fieber von Stern nachgewiesen ist, kaum die Rede sein kann. Denn während dort, wie später ausgeführt wird, das auffallende Gebaren der Tiere schon erkennen lässt, wie unbehaglich und beängstigend ihnen der Zustand ist, so lässt mir das ruhige, fast normale Verhalten unserer Tiere das Resultat von Aronsohn und Sachs berechtigter erscheinen, als dasjenige Gottliebs. Nimmt man nun an, dass das Furophenin ähnlich wie Antipyrin und Morphin (Gottlieb) lähmend auf das durch Stich oder infolge von Infektion gereizte Centrum einzuwirken vermag, so müssten 2,0 gr Furophenin, die bei normalen Tieren eine Erniedrigung der Temperatur um 1° hervorrufen, eine nachträgliche Reizung jener Centren kompensieren, ähnlich wie die Narcotica, oder wenigstens eine durch diese Reizung bewirkte Temperatursteigerung hintanhalten. Zu diesem Zwecke wurde Versuch V unternommen, der unmittelbar zu VI gehörend, weiter vorn eingetragen wurde.

Versuch V: Ein normales Kaninchen, dessen Temperatur 39,8°, erhält 2,0 gr Furophenin per os, es wird dann aufgebunden und der Wärmestich nach Aronsohn und Sachs ausgeführt. Nach Beendigung

dieser Operation, 1 Stunde nach der Injektion des Furophenins, zeigt das Thermometer 37,3°, eine Temperatur, wie sie bei keinem der anderen Versuche nach der Trepanation beobachtet wurde, auch nicht bei Aronsohn und Sachs; nur bei Gottlieb findet sich ein ähnlicher Versuch mit Morphin. Temperaturabfall durch das Aufbinden bei der Trepanation wurde fast stets bis zu 1° beobachtet, denkt man sich nun im vorliegenden Falle die bereits beginnende Wirkung des Furophenins auf die Wärmeproduktion hinzu, so wäre der gefundene abnorme Abfall wohl erklärlich. Wird nun das Tier losgebunden, so sucht es infolge seines Wärmeregulationsbestrebens durch Kontraktion der Hautgefässe und durch seine hockende Stellung den erlittenen Wärmeverlust wieder auszugleichen und, da sich die erregende Wirkung des Stiches und die lähmende Wirkung des Furophenins das Gleichgewicht halten, so sehen wir bereits 3½ Stunden nach der Injektion des Antipyreticums die Temperatur auf normaler Höhe, auf der sie sich den ganzen Tag über hält. Berechnet man den Einfluss, den 2,0 gr Furophenin auf die Temperatur haben, nach obigen Versuchen auf etwa 10 Stunden, so würde demnach während der Nacht die lähmende Wirkung desselben schwinden, und die Reizung, die ja doch länger anhält, noch eine Temperatursteigerung bewirken, was auch bei dem Versuche zutrifft; eine übernormale Höhe wird allerdings erst am Nachmittag erreicht. Einige Tage später wurde an dem Tiere genau an der gleichen Stelle und mit demselben Glasstab der Einstich ins Gehirn noch 2 Mal wiederholt, und in beiden Fällen war, wie aus Vers. VI ersichtlich, be-

reits nach einigen Stunden ein Temperaturanstieg zu beobachten.

Da Gottlieb nach Injektion von Morphin (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXVI) fast ganz dieselben Beobachtungen machte, nur dass bei ihm das lähmende Medikament früher als das Furophenin vor dem Wärmestich gegeben ist, so glaube ich den Versuch als einwandsfrei ansehen zu dürfen und ziehe aus ihm den Schluss, dass die Wirkung des Furophenin bei dem nervösen und infektiösen Fieber hauptsächlich auf einer Lähmung der Wärme produzierenden Centren des Gehirns beruht.

Das in der II. Gruppe benützte chemische Fieber kann ja durch eine Reihe verschiedener Agentien hervorgerufen werden, doch ist man sich über das Zustandekommen dieser Temperatur erhöhenden Wirkung der meisten von ihnen nach völlig im unklaren. Dagegen ist das hier benützte β-Tetrahydronaphtylamin von Stern auch in dieser Richtung auf das eingehendste studiert worden: Aus der Beobachtung, dass bei Tieren nach Morphininjektionen (0.1 0.15 gr), welche, wie bereits erwähnt, lähmend auf das Gehirn wirken, die Körpertemperatur durch β-Tetrahydronaphthylamin doch noch um 2° erhöht wurde, muss man schliessen, dass die im Gehirn liegenden Wärme produzierenden Centren bei dieser Temperatursteigerung keinen Anteil haben. Ausserdem fand Stern als Resultat der mit dem Apparat von Richet angestellten calorimetrischen Messungen, „dass die durch Tetrahydr. verursachte Erhöhung der Eigenwärme durch verminderte Wärmeabgabe bedingt sei bei gleichzeitig gesteigerter Wärmeproduktion". Die letztere beträgt jedoch nur $^1/_3$ der nor-

malen Produktion, und bei einem Tier wurde diese sogar unter normal gefunden. Das Hauptgewicht fällt also auf die verminderte Wärmeabgabe, wofür auch noch eine Reihe anderer Beobachtungen sprechen: Kühle Bäder, die bei normalen Tieren durch ihre Wärme entziehende Wirkung Frostgefühl hervorrufen, schienen den mit Tetrahydr. vergifteten Tieren äusserst wohlthuend zu sein, und machten die vorher beobachteten schweren Vergiftungserscheinungen bald schwinden, ferner kann das durch Tetrahydr. erzeugte Fieber bei hoher Aussentemperatur auch höhere Grade erreichen.

Auch das Gebaren des Tieres, die Unruhe, die Angst, das Stöhnen kann man sich wohl erklären, wenn man an eine abnorme Wärmestauung im Körper denkt, vor allem aber zeigt das Tier selbst das Bestreben, die Wärmeabgabe zu erhöhen, indem es sich, so oft es sich unbeobachtet glaubt, platt ausstreckt, bei jedem Geräusch aber fährt es ängstlich wieder zusammen, eine Beobachtung, die ich mehrfach machen konnte.

Da nun die Wärmecentren im Gehirn auf die hier zustandekommende Temperatursteigerung ohne Einfluss sind, so müsste auch die Wirkung des Furophenin gleich Null sein, wenn man ihm nur einen Einfluss auf die Wärmeproduktion zugestehen wollte. Der antipyretische Erfolg des Furophenin auch bei diesem Fieber steht aber nach obigen Versuchen doch wohl ausser Frage, daher muss man annehmen, dass dem Furophenin ausser der die Wärmeproduktion vermindernden Wirkung auch die Fähigkeit zukommt, die Wärmeabgabe zu vermehren.

Ehe ich nun zu den an Menschen angestellten

Versuchen übergehe, sei es mir noch gestattet, einen Blick auf die chemische Zusammensetzung des neuen Antipyreticums zu werfen. Die Darstellung ist laut Patentschrift folgendermassen:

13 kg (1 Mol.) reines frisch destilliertes p-Phenetidin und 14,4 kg ($1^1/_2$ Mol.) Furfurol werden im Oelbade langsam und unter Umrühren auf 100—110° C. erhitzt, bei welcher Temperatur eine heftige Reaktion unter Wasserentwicklung eintritt. Sobald das gebildete Wasser verdampft ist, lässt man erkalten, wobei die Reaktionsmasse zu einem dichten Krystallbrei erstarrt. Die Krystallmasse wird abgesaugt, auf dem Saugfilter mit wenig Alkohol ausgewaschen und sodann auf Aether umkrystallisiert. Man erhält so grosse tafelförmige, weingelbe Krystalle, die den Schmelzpunkt 72—73° C. zeigen. Durch verdünnte Säuren wird die Verbindung, wie bereits oben erwähnt, in der Kälte langsam, beim Kochen leicht in Furfurol und das betreffende Salz des p-Phenetidin gespalten.

Die Wirkung des letzteren ist ja genugsam bekannt, dagegen konnten die über Furfurol gemachten Beobachtungen Anlass zu Bedenken geben: Prof. Curci beobachtete, wie P. Lander Brunton (The action of Medicines 1897) berichtet, bei Hunden nach Genuss von Furfuralkohol Ausbrüche höchster Freude, später Unsicherheit und taumelnde Bewegungen, zuletzt starke Depression, Erscheinungen, die über kurz oder lang wieder schwanden; nach Genuss von Furfurol dagegen traten fast Wutanfälle ein, der Hund verkroch sich, knurrte bei jeder Annäherung und wurde bissig. Ein Mensch, so schliesst Brunton aus den Beobachtungen Curcis, würde nach Genuss von Furfurol zum Verbrechen getrieben.

Fast noch ungünstiger scheint das Ergebnis der Untersuchungen von Cohn „Ueber die Giftwirkung des Furfurols“ (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. B. 31): Er benutzte Frösche, Kaninchen und Fleischfresser. Kaninchen begannen bald nach subkutaner Injektion von Furfurol in Dosen von 0,15—0,2 gr zu taumeln, fielen hin und konnten sich nicht wieder aufrichten, die willkürlichen geordneten Bewegungen waren aufgehoben, die Atmung wurde frequent und es traten schwache klonische Zuckungen ein. Nach subkutaner Injektion grösserer Dosen trat schon nach 1—2 Min. plötzlicher Tod ein, wohl infolge motorischer Lähmung. Dagegen konnte er nach Applikation von Furfurol in den Magen im Gegensatz zu Brunton, trotz grosser Dosen, 1,5—2,0 gr bei Kaninchen, keine Intoxikationserscheinungen beobachten; ein Hund erhielt mehrere Tage 6—9,0 gr täglich Furfurol und zeigte keine Vergiftungserscheinungen.

Keine von diesen Erscheinungen konnte bei den Versuchen mit Furophenin auch nur andeutungsweise beobachtet werden, auch nicht nach der subkutanen Injektion desselben, denn die bei derselben auftretende Nekrose der Haut an den Applikationsstellen war auch, wie schon oben gesagt, nach Injektion von reinem Aether zu beobachten. Die schädlichen Wirkungen des Furfurols müssen daher wohl durch die Verbindung mit dem Pheneditin aufgehoben sein, und es lag nichts mehr im Wege, die Wirkung des Furophenins am Menschen zu prüfen.

Wie fast alle Antipyretica, so hat auch das Furophenin auf die normale Temperatur des Menschen fast keinen Einfluss, in Dosen von 0,5, 0,75, 1,0 und

1,5 gr wurde die Substanz des öfteren von mir genommen, Uebelsein, Appetitlosigkeit oder andere unangenehme Folgen wurden nicht verspürt.

Mit der gütigen Erlaubnis des Herrn Geheimrat Prof. Dr. v. Ziemssen wurden sodann auch einige Versuche mit Furophenin am Krankenbett gemacht, deren Verlauf am besten aus den nun angeführten Protokollen zu ersehen ist.

I. Fall.

Patient G. B., 21 Jahre alt, am 17. I. in die Klinik aufgenommen. Diagnose: Empyema sinistr.

		Temp.	Puls	
28. I.	mittag 12 h	38.0	96	
	2 h	38.2		
	4 h	38.5		
	6 h	38.0	96	
	10 h	38.0		
29. I.	früh 2 h	37.8		
	6 h	37.7		
	8 h	37.0		
	10 h	37.3		
	12 h	37.5		0,5 gr Furophenin um die gewöhnlich Nachmittags einsetzende Steigerung zu verhindern.
	2 h	37.8		
	4 h	37.7		
	6 h	37.5		0,5 gr Furoph.
	10 h	38.1	88	
30.	2 h	37.8		
	6 h	37.3		
	8 h	37.0		

	10 h	36.8	
	12 h	37.2	
	2 h	37.7	88
	4 h	38.0	0,5 Furoph.
	6 h	38.0	
	10 h	38.1	
31.	2 h	38.7	
	6 h	38.7	
31. I früh	8 h	38.2	92
	10 h	37.4	
	12 h	38.2	100 0,5 Furoph.
	2 h	38.1	
	4 h	37.6	0,5 Furoph.
	6 h	38.4	
	10 h	37.6	
1. II.	2 h	37.9	92
	6 h	38.1	
	8 h	38.5	
	10 h	38.9	
	12 h	39.0	1,0 gr Furoph.
	2 h	39.0	
	4 h	38.1	84
	6 h	37.9	
	10 h	38.0	
2. II.	2 h	38.9	
	6 h	38.4	96
	8 h	38.9	
	10 h	38.5	0,5 gr Furoph.
	12 h	38.8	
	2 h	37.6	
	4 h	38.6	
	6 h	39.5	104 1,0 gr Furoph.

2. II.	10 h	39.0	
3. III.	2 h	38.8	
	6 h	38.0 92	
	8 h	38.3	0,5 gr Furoph.
	10 h	38.2 92	
	12 h	37.9	
	2 h	38.4	
	4 h	39.5	
	6 h	39.6	1,0 gr Furoph.
	10 h	38.0	

In den nächsten Tagen wurde das Fieber durch Gaben von Furophenin zwischen 37.4 und 38.6 erhalten, vom 6.—8. Februar wurde mit der Verabreichung desselben ausgesetzt, die Temperatur stieg und ging in dieser Zeit nur 1 Mal auf 38.4 herab.

8. II. abends	6 h	38.9	1,0 Furoph.
	10 h	37.7	
9. II.	2 h	38.3	
	4 h	38.0	
	6 h	38.0 96	
	8 h	38.1	0,5 Furoph.
	10 h	37.2	0,5 Furoph.
	12 h	36.9	
	2 h	36.2 96	
	4 h	37.2	
	10 h	39.0	
10. II.	2 h	38.2	
	6 h	38.1	
	8 h	38.3 100	0,5 Furoph.
	10 h	37.4	0,5 Furoph.
	12 h	36.6	0,5 Furoph.
	2 h	35.8	

4 h 36.0
6 h 37.5
10 h 38.2

Patient klagte über Schweisse. Furophenin wurde daher ausgesetzt, und die Temperatur stieg wieder höher. Auch die Schweissausbrüche blieben nicht aus, und es bleibt daher noch zweifelhaft, ob diese auf Rechnung des Medikamentes zu setzen sind. Irgendwelche andere Erscheinungen wurden nicht beobachtet.

II. Fall.

Patient K. K. 26 Jahre alt. Aufgenommen am 20. XII. 97. Diagnose: Pleuritis exsudativa dextra Phthisis pulmonum.

Fieber seit 27. I. fast kontinuierlich, zwischen 37.5—39.0.

29. I. abends	6 h	38.7	88	0,5 Furoph.
	10 h	37.6		
30. I.	2 h	37.4	84	
	6 h	37.4		
	8 h	39.0		
	10 h	38.6		
	12 h	38.1		1,0 Furoph.
	2 h	38.2		
	4 h	38.3	76	
	6 h	37.9		
	10 h	38.3		
31. I.	2 h	37.0		
	6 h	37.2	96	
	8 h	37.5		
	10 h	37.2		
	12 h	38.0		

	2 h	38.5		
	4 h	38.0		1,0 Furoph.
	6 h	37.6	88	
	10 h	37.5		
1. II.	2 h	37.2		
	6 h	38.0	104	
	8 h	37.8		
	10 h	38.6		
	12 h	39.2		
	2 h	38.5	96	1,0 Furoph.
	4 h	37.6		
	6 h	37.4		
	10 h	37.0		
2. II.	2 h	36.4	88	
	6 h	37.0		
	8 h	38.8	96	1,0 Furoph.
	10 h	37.2		
	12 h	37.8		
	2 h	38.2		
	4 h	40.0		
	6 h	39.8		
	10 h	39.3		
3. II.	2 h	38.5		
	6 h	37.8		
	8 h	37,6	88	
	10 h	37.0		
	12 h	37.1		1,0 Furoph.
	4 h	38.0		
	6 h	38.4		
	10 h	37.8		
4. II.	2 h	37.6		
	6 h	37.0		1,0 Furoph.

	8 h	37.4	0,5	Furoph.
	10 h	36.9	0,5	Furoph.
	12 h	36.8		
	2 h	36.2		
	4 h	36.5		
	6 h	38.4	1,0	Furoph.
	10 h	37.8 92	0,5	Furoph.
5. II.	2 h	36.6		
	6 h	36.7 80		
	8 h	36.4		
	10 h	36.7 88		
	12 h	37.1		
	2 h	37.0		
	4 h	37.0		
	6 h	37.4		
	10 h	37.0		

Man kann wohl annehmen, dass diese Unterdrückung des Fiebers während 2 Tagen der Wirkung des Furophenin (3,5 gr) zuzuschreiben ist, denn als mit Darreichen desselben ausgesetzt wurde, stieg das Fieber wieder an, während es später nochmals mehrere Tage hindurch durch Gaben von 1,5—2,5 pro die unterdrückt wurde. Allerdings waren auch hier profuse Schweisse und vorübergehend auch Appetitlosigkeit beobachtet.

III. Fall.

Babette D., 51 J. Aufgenommen am 16. XII. 97. Diagnose unbestimmt. Hypertrophia et dilatatio cordis. Das Fieber war sehr unregelmässig, ziemlich hoch und mit kurzen Remissionen. Chinin und Antipyrin waren längere Zeit gegeben worden, ohne jedoch eine merkliche Wirkung erkennen zu lassen. Durch

Dosen von Furophenin 0,5 gr Mittags und Abends wurde die Curve deutlich flacher, die Temperatur stieg nicht mehr über 38,5. Durch Dosen von 2,0 bis 2,5 gr wurden Abfall und Anstieg bedeutend steiler, als das Medikament nicht gegeben wurde. stieg die Temperatur bald wieder höher und hielt an. Auch hier gelang es, durch grössere Dosen die Patientin gegen 30 Stunden lang fieberfrei zu machen.

8. II. Abend	6 h	39,5	104	1,0	Furoph.
	8 h			0,5	„
	10 h	36,8		0,5	„
9. II.	2 h	36,2	96		
	6 h	36,9			
	8 h	37,2		0,5	„
	10 h	37,4			
	12 h	37,0			
	2 h	37,4			
	4 h	37,9			
	6 h	37,5	100	1,0	„
	10 h	37,9	108	0,5	„
10. II.	2 h	38,0			
	6 h	39,6			
	8 h	38,5		1,0	„
	10 h	37,2			
	12 h	36,4			
	2 h	36,3			
	4 h	36,2			
	6 h	37,0			

Schweisse, die bei der Patientin immer aufgetreten waren, wurden durch Furophenin nicht vermehrt oder lästig, der Appetit war gut.

Schon aus diesen 3 Fällen lässt sich deutlich er-

sehen, dass dem Furophenin auch beim Menschen eine antipyretische Wirkung unzweifelhaft zukommt. Durch geeignete Dosierung, die allerdings erst nach längerer Beobachtung als bisher festgestellt werden könnte, ist man imstande, hohes Fieber zu mildern, ja auf längere Zeit völlig zu unterdrücken. Erbrechen, Appetitlosigkeit und andere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Da das Medikament ausserdem beruhigend auf die Herzaktion einzuwirken vermag, nachteilige Folgen aber nicht eintraten, so würde es sich wohl empfehlen, die Beobachtungen weiter fortzusetzen, um seinen vollen Wert kennen zu lernen.

Zum Schluss ergreife ich noch gern die Gelegenheit, Herrn Prof. Dr. Tappeiner für die Ueberlassung dieser Arbeit, die unter seiner gütigen Anleitung im Pharmakologischen Institut ausgeführt wurde, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen, ebenso Herrn Geheimrat Prof. Dr. v. Ziemssen, der mir die Erlaubnis und Gelegenheit gab, einige Versuche im städtischen Krankenhause anzustellen, sowie den Herrn Assistenten Dr. Jodlbauer und Dr. Sittmann für die freundliche Unterstützung, die sie mir des öfteren haben zu Teil werden lassen.